

**Automatische Analyse des EEG
im hohen Lebensalter
Vergleiche zwischen Placebot und einem
Geriatrum**

Walter Mauermann

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553801_0007

AUS DER NERVENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Komm. Leiter: Prof. Dr. M. Kaess

Automatische Analyse des EEG im hohen Lebensalter
Vergleiche zwischen Placebo und einem Geriatrikum

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Walter Mauermann
aus Ottenburg (Bayern)

München 1970

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Kaess
Dekan: Prof. Dr. E. Kraft
Tag der mündlichen Prüfung: 22.6.1971



In Dankbarkeit meinen Eltern

GLIEDERUNG

- I. Problem
- II. Methode
- III. Material
 - 1. untersuchte Personen
 - 2. Geräte
 - 3. Pharmaka
- IV. Berechnungen und Resultate
- V. Störquellen und Beobachtungen
- VI. Suffizienz der Methode - Diskussion
- VII. Zusammenfassung
- VIII. Literatur

I. PROBLEM

Geriatrika werden heute in der Therapie von Altersleiden häufig verwendet. Bei diesen Medikamenten handelt es sich meist um Kombinationspräparate, durch die in erster Linie eine Steigerung der Durchblutung, der Herz- und Stoffwechselleistung und damit der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit erzielt werden soll.

Aus der Fülle dieser Gerontotherapeutika soll eines im Vergleich mit Placebo in seinem Einfluß auf die Wellen der automatisch analysierten Elektroencephalogramme von Menschen im hohen Lebensalter untersucht werden.

Dabei ging es um die Beantwortung der folgenden Fragen:

1. Wie werden die intervallanalysierten EEG-Wellen nach einer 3 Wochen dauernden Therapie mit einem Geriatrikum im Vergleich zu Placebo verändert?
2. Lassen sich aus diesen Veränderungen Gesetzmäßigkeiten und Signifikanzen erkennen?
3. Ist die angewandte Methode bei diesem Material an Personen, Geräten und Pharmaka für die wissenschaftliche und praktische Medizin suffizient?
4. Darüber hinaus interessierten auch noch Befunde, die als allgemeine Charakteristika der automatisch analysierten Elektroencephalogramme von Personen im hohen Lebensalter gedeutet werden könnten.

II. METHODE

Im doppelten Blindversuch wurden von 26 Untersuchungspersonen zweimal - jeweils im Abstand von 3 Wochen - die Elektroencephalogramme abgeleitet und dabei gleichzeitig die der temporalen Region rechts auf Magnetband gespeichert.

Während der dreiwöchigen Pause zwischen den beiden Ableitungen wurde die eine Personengruppe (14 Personen) mit einem Wirkstoff, die andere Gruppe (12 Personen) mit einem Placebo behandelt. Die Zuteilung der Personen in eine der beiden Gruppen erfolgte nach keinen speziellen Gesichtspunkten, also rein willkürlich. Die Ableitungen wurden im Januar und Februar des Jahres 1969 vorgenommen, jeweils in der Tageszeit von 9 - 12 Uhr und 14 - 17 Uhr. Die Reihenfolge der untersuchten Personen während der Aufnahmezeit war zeitlich nicht festgelegt. Die Ableitungszeit pro Person betrug jeweils 20 Minuten.

Das auf Band gespeicherte EEG-Material der rechten Temporalregion wurde auf einen Intervallanalysator überspielt. Hierbei betrug die Papiergeschwindigkeit 15 mm/sec..

Der letzte Arbeitsgang vor der Auswertung erfolgte durch Auszählung der analysierten Kurven in Zehnerpotenzen über jeweils 40-Sekunden-Epochen (entsprechend einer Doppelseite im EEG-Papier) und Summierung der so erhaltenen Zahlenwerte. Diese Wellensummen stellen somit nur den 10. Teil der tatsächlichen Werte dar.

Die visuelle Auswertung der Kurven erfaßte alle Ableitungen. Über das Ergebnis wird in einer anderen Arbeit berichtet (8).

III. MATERIAL

1. Untersuchte Personen

Die 26 untersuchten Personen sind Bewohner von zwei Altenwohnheimen in München.

Tabelle I und II: Alters- und Geschlechtsverteilung der Untersuchungspersonen.

	Wirkstoff	Placebo		Wirkstoff	Placebo
Min.-alter	58	67	♀	13	12
Max.-alter	80	81	♂	1	-
Durchschnitt	71,71	74,08			

Das Gesamtdurchschnittsalter zeigt die hohe Ziffer von 72,8. Beim Vergleich der Personen beider Gruppen bezüglich Mindestalter, Maximumalter und Durchschnittsalter ergeben sich höhere Werte bei den mit Placebo behandelten Personen. Die Frage, ob die hier vorliegende Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Personen einen fehlerfreien Vergleich der beiden Gruppen zuläßt, ist im Rahmen dieser Arbeit bejaht worden.

2. Geräte

- a) EEG-Gerät, Firma Hellige, Neuroscript, 16 Kanäle
- b) Bandspeichergerät, Firma Saba, Typ PI 6100
- c) Intervallanalysator, Firma Schwarzer

Über die technischen Daten der Geräte und der Schaltung bei Überspielung wird in anderen Dissertationen eingegangen (6, 9).

3. Pharmaka

- a) Ein Placebo
- b) Ein Gerotherapeutikum der Firma Sandoz (Wallerox^R) mit folgender Zusammensetzung:
 - 0,40 mg Hydergin^R (= Dihydroergotoxinalkaloide)
 - 80,0 mg Nicotinsäure
 - 60,0 mg 7- β -Hydroxypropyltheophyllin
 - 0,25 mg Proscillaridin A

IV. BERECHNUNGEN UND RESULTATE

1. Tabellarische Darstellung aller Personen der Wirkstoff- und Placebogruppe mit Eintragung der prozentualen Abnahme (-) bzw. Zunahme (+) der Gesamtzahl von Wellen im Alpha-, Delta- und Thetabereich im Vergleich zur ersten Aufnahme.

Tabelle III: Wirkstoffgruppe

Personen	d	d %	Σ	Σ %	δ	δ %
WA.Gr.	+	17,28	+	1,05	+	10,00
ME.Al.	-	3,58	-	16,38	-	26,22
BR.Ir.	+	6,34	-	24,62	+	2,94
SA.Cl.	+	98,48	-	7,16	+	100,00
SP.An.	+	60,64	+	3,84	-	14,94
BE.Wi.	+	92,52	+	35,58	+	3,75
UC.Ru.	-	34,22	-	7,50	+	9,41
ST.Ma.	-	9,34	+	33,93	+	111,76
KÜ.Ju.	-	12,94	-	3,40	-	21,73
UC.Lu.	-	8,89	-	5,89	-	24,87
DO.El.	+	27,29	-	2,78	+	200,00
BO.Li.	-	12,91	-	8,21	+	13,51
WI.Lu.	+	22,37	-	22,18	-	62,65
WA.Ma.	+	1,00	+	15,12	+	64,86

Tabelle IV: Placebogruppe

Personen	d	d %	Σ	Σ %	δ	δ %
BÖ.Ma.	-	10,92	+	12,50	-	24,66
HO.Ro.	-	2,17	-	1,25	-	5,40
BE.An.	+	80,35	+	14,33	+	275,00
DO.Fr.	+	31,14	+	5,20	-	13,40
FE.Fr.	-	16,37	+	2,06	-	50,64
SC.Ge.	-	32,91	-	24,41	+	88,23
EH.Cl.	-	18,75	-	14,55	+	33,33
VO.Ma.	+	13,16	+	23,57	+	85,10
FR.Jo.	+	130,33	+	27,05	+	75,60
SC.Er.	+	49,37	-	10,13	+	48,78
VO.Ge.	+	12,42	-	8,49	-	8,33
PO.Ma.	-	44,02	-	17,64	+	31,66

Aus den Tabellen III und IV ergeben sich folgende zu vergleichende Gegenüberstellungen:

- a) Tabelle V: Häufigkeit von Änderungen der Gesamtzahl von Alpha-, Delta- und Thetawellen bei beiden Gruppen.

	Wirkstoff(14)			Placebo(12)		
	α	δ	θ	α	δ	θ
+	8	5	9	6	6	7
-	6	9	5	6	6	5

Beim Vergleich der Wellenänderungen in beiden Gruppen ist die unterschiedliche Personenzahl der Gruppen zu berücksichtigen. Im einzelnen ergibt sich:

Eine häufigere θ -Wellenzunahme liegt in beiden Gruppen vor (Wirkstoffgruppe: 9 zu 5; Placebogruppe: 7 zu 5). Jedoch ist nur in der Wirkstoffgruppe eine auffallend häufigere Zunahme der α -Wellen (8 zu 6) und Abnahme der δ -Wellen (9 zu 5) festzustellen, während sich bei der Placebogruppe in diesen beiden Wellenbereichen bezüglich Häufigkeit der Zu- oder Abnahme eine gleichmäßige Verteilung zeigt (jeweils 6 zu 6).

Diese Veränderungen lassen den Schluß zu, daß die Variabilität der Gesamtwellenzahl der Wirkstoffpersonen größer ist und sich besonders in der Häufigkeitszunahme der α -Wellen und Häufigkeitsabnahme der δ -Wellen ausdrückt.

Diese grob faßbaren Unterschiede beurteilen die Gesamtveränderungen in beiden Gruppen. Ob sie als spezifisch pharmakodynamische Wirkung gedeutet werden können, läßt sich an dieser Stelle noch nicht beurteilen. Sie sollen zunächst als Faktum hingenommen werden.

b) Tabelle VI: Gegenüberstellung bestimmter Kombinationen von Änderungen und deren Häufigkeit.

Wirkstoffgruppe				Placebogruppe			
α	β	δ	Zahl	α	β	δ	Zahl
+	+	+	3x	+	+	+	3x
+	-	+	3x	+	-	+	1x
+	-	-	1x	+	-	-	1x
+	+	-	1x	+	+	-	1x
-	+	+	1x	-	+	+	-
-	-	+	2x	-	-	+	3x
-	+	-	-	-	+	-	2x
-	-	-	3x	-	-	-	1x

Kurven mit Schläfrigkeits- und Aufmerksamkeitsstadien kommen in annähernd gleicher Häufigkeit in beiden Gruppen vor und liegen in der empirisch zu erwartenden Streubreite. Im einzelnen ergibt sich folgendes Bild:

Kurven mit einer Zunahme der α -Wellen sowie der anderen Kurventypen kommen in beiden Gruppen gleich häufig vor (jeweils 3 mal).

Kurven mit Zunahme der α -Wellen sowie Abnahme der β - und δ -Wellen bzw. Zu- oder Abnahme der β - oder δ -Wellen alleine sind insgesamt in beiden Gruppen von nahezu gleicher Häufigkeit (5 zu 3 mit Überwiegen der Wirkstoffgruppe).

Die genannten Kurventypen drücken eine vermehrte Aufmerksamkeitslage aus. Zunehmende Aufmerksamkeitskurven kommen in beiden Gruppen vor (Wirkstoffgruppe: 3 auf 5; Placebogruppe: 3 auf 7) und entsprechen empirisch zu erwartenden Resultaten.

Diejenigen Kurven mit einer Häufigkeitszunahme von α - und β -Wellen allein wurden hier nicht mitgerechnet. Sie gehören deutungsmaßig zu den im Folgenden zu besprechenden Kurventypen und kommen in beiden Gruppen jeweils 1 mal vor.

Kurven mit Zunahme der δ - und θ -Wellen bzw. δ - oder θ -Wellen alleine ohne α -Wellenzunahme zeigen ein Verhältnis von 3 zu 5 zu Ungunsten der Wirkstoffgruppe. Kurven mit Abnahme aller drei berücksichtigten Wellenbereiche liegen im Verhältnis 3 zu 1 zu Gunsten der Wirkstoffgruppe vor.

Diese beiden Kurventypen drücken Schläfrigkeits- bzw. Schlafphasen aus. Sie sind insgesamt in beiden Gruppen von gleicher Häufigkeit (jeweils 6 mal) und entsprechen etwa auch der zu erwartenden Häufigkeit im Kollektiv.

Eine Zunahme von δ - und θ -Wellen oder θ -Wellen alleine bei größerer Zahl von α -Wellen würde Aktivierung diffuser oder lokalisierter Wellen in der rechten Temporalregion bedeuten. Dieser Befund kommt bei Menschen im hohen Lebensalter relativ häufig vor und entspricht ebenfalls der klinischen Erfahrung, daß bei besserer Entspannung solche Funktionsstörungen besser sichtbar werden (K u g l e r). Dies wird durch die Angaben der Tabelle V bestätigt, wo sich innerhalb der Wirkstoffgruppe ebenfalls eine Häufigkeitszunahme der Wellen im α - und θ -Bereich fand.

Besonders die Kurven, die eine Abnahme der θ -Wellensummen aufweisen, sind so zu interpretieren, daß sich hier spontane Schlafstadien entwickelt haben, oder sich unter Wallerox^R Anomalien im θ -Bereich entwickeln. Allerdings könnte Wallerox^R das Eintreten besserer Schläfrigkeitsstadien begünstigen.

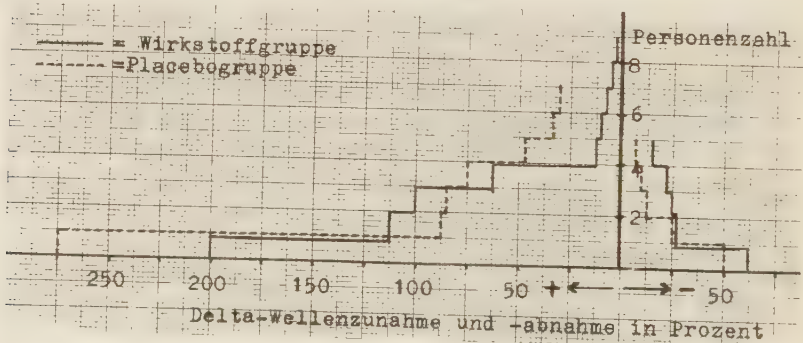
Eine spezifische pharmakodynamische Wirkung läßt sich aus den anderen Befunden nicht entnehmen.

c) Tabelle VII: Vergleich der prozentualen Mittelwertsänderungen der Gesamtzahl von Wellen im α -, β - und δ -Bereich.

		Wirkstoffgruppe	Placebogruppe
α	+	40,74%	52,79%
	-	13,64%	20,85%
β	+	17,90%	14,11%
	-	10,90%	12,74%
δ	+	57,35%	91,10%
	-	30,08%	20,48%

Auffallend ist hier die starke Delta-Wellenzunahme der Placebogruppe (+91,10%) im Vergleich zur Wirkstoffgruppe (+57,35%). Daher werden die individuellen prozentualen Delta-Wellenänderungen beider Gruppen noch getrennt betrachtet.

Diagramm I



Ergebnis: Die starke prozentuale Mittelwertszunahme der Delta-Wellen der Placebogruppe resultiert aus einem einzigen hohen Delta-Wert. Dieser ist daher als Artefakt zu bewerten. Bei Einsicht in den optischen Befund des EEG's dieser Versuchsperson wurde ein Tremor capitis festgestellt, der diese hohe Delta-Tätigkeit erklären könnte.

2. Darstellung der individuellen Summen aller Wellen bei 20 Minuten Registrierzeit im Alpha-, Delta- und Thetabereich beider Gruppen. Bei den angegebenen Wellensummenwerten ist die potenzierte Zählweise der Analysatorangaben zu berücksichtigen, wie bereits im Kapitel II METHODE erwähnt.

$d_v, \mathcal{I}_v, \delta_v$ = Summe der Wellen vor Wirkstoff- bzw. Placebogabe

$d_n, \mathcal{I}_n, \delta_n$ = Summe der Wellen nach Wirkstoff- bzw. Placebogabe

Tabelle VIII: Wirkstoffgruppe

Personen	d_v	d_n	$\mathcal{I}_v$	$\mathcal{I}_n$	δ_v	δ_n
WA.Gr.	619	726	284	287	40	44
ME.Al.	446	430	238	199	61	45
BR.Ir.	930	991	264	199	170	175
SA.Cl.	264	524	168	156	15	30
SP.An.	437	702	312	324	87	74
BE.Wi.	348	669	281	381	80	83
UC.Ru.	789	519	320	296	85	93
ST.Ma.	471	427	221	296	34	72
KÜ.Ju.	641	558	352	340	138	108
UC.Lu.	708	645	356	335	193	145
DO.El.	795	1012	287	279	23	69
BO.Li.	728	634	292	268	74	84
WI.Lu.	791	968	338	263	324	121
WA.Ma.	496	501	271	312	37	61

Tabelle IX: Placebogruppe

Personen	d_v	d_n	$\mathcal{I}_v$	$\mathcal{I}_n$	δ_v	δ_n
Bö.Ma.	1117	995	296	333	150	113
HO.Ro.	1012	990	239	236	185	175
BE.An.	448	814	307	351	40	150
DO.Fr.	456	598	346	364	97	84
FE.Fr.	745	623	340	347	77	38
SC.Ge.	477	320	299	226	17	32
EH.Cl.	677	550	316	270	51	68
VO.Ma.	524	593	280	346	47	87
FR.Jo.	300	691	255	324	41	72
SC.Er.	403	602	335	301	41	61
VO.Ge.	813	914	318	291	108	99
PO.Ma.	770	431	289	238	60	79

Daraus ergeben sich folgende Gegenüberstellungen und Berechnungen:

a) Prüfung, ob die individuellen Wellensummen der einzelnen Bereiche in normaler oder asymmetrischer Verteilung vorliegen:

aa) Diagramme II - XIII: Prüfung nach dem Häuschenverfahren

Beschriftung der Diagramme II - XIII:

Abszisse: Häufigkeitsverteilung der Gesamtzahl von Wellen in der gesamten Registrierzeit von 20 Minuten.

Ordinate: Zahl der Personen, deren Wellensummen sich nach 20minütiger Registrierzeit innerhalb der in der Abszisse angegebenen Wellenbereiche befinden.

Diagramm II: Alpha-Wellen vor Wirkstoffgabe

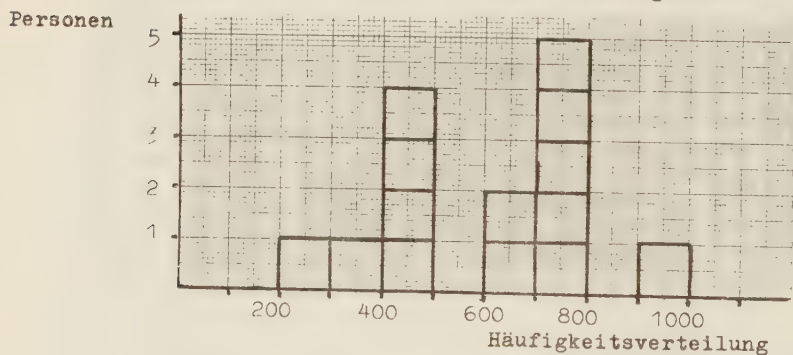


Diagramm III: Alpha-Wellen nach Wirkstoffgabe

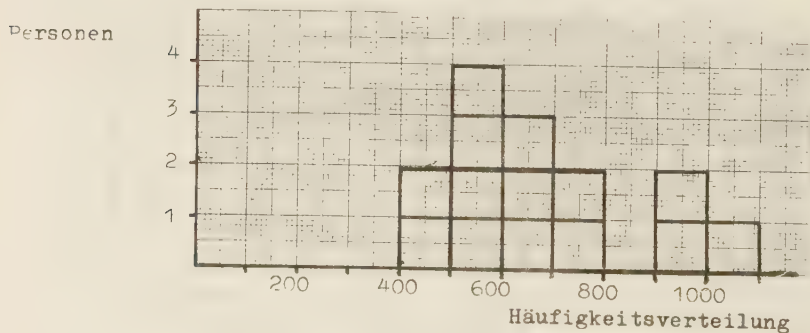


Diagramm IV: Theta-Wellen vor Wirkstoffgabe

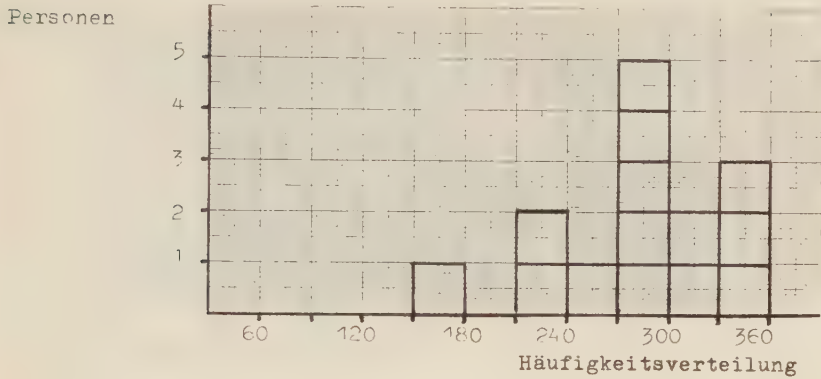


Diagramm V: Theta-Wellen nach Wirkstoffgabe

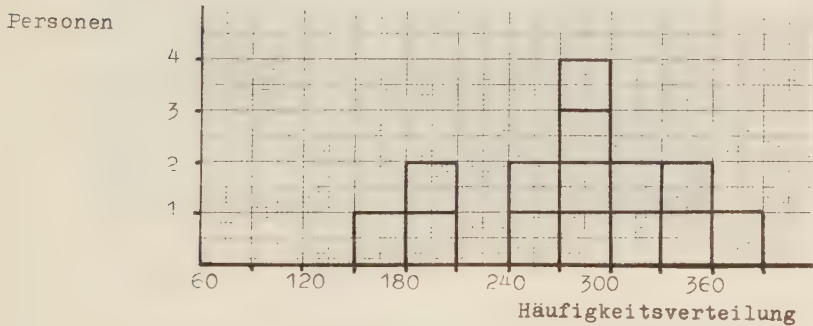


Diagramm VI: Delta-Wellen vor Wirkstoffgabe

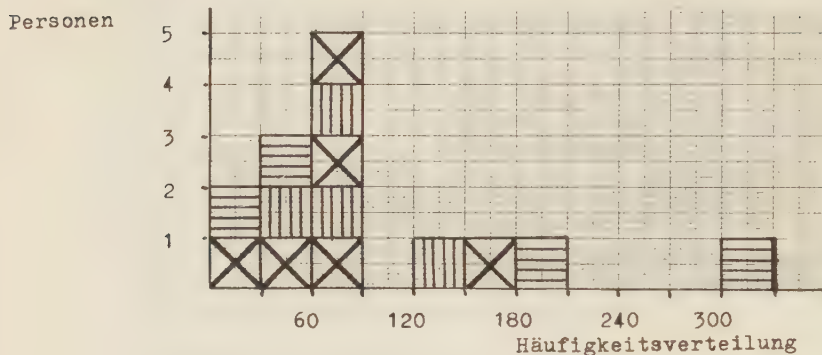
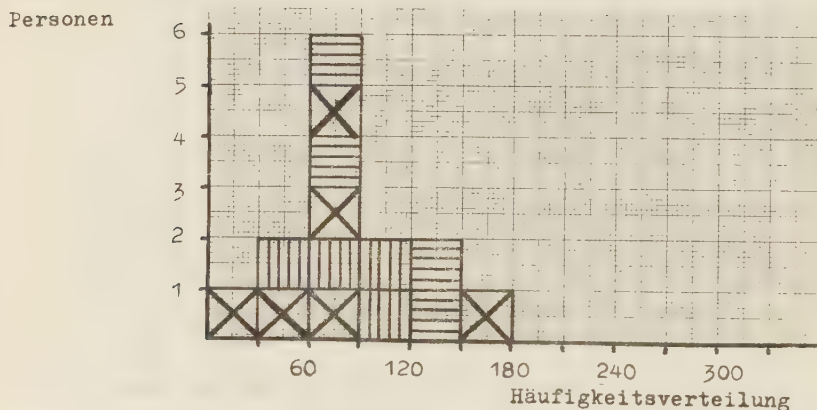


Diagramm VII: Delta-Wellen nach Wirkstoffgabe



Deutung der Diagramme der Delta-Wellen vor und nach Wirkstoffgabe:



= gleich geblieben (6 Personen)



= verändert im Sinne der symmetrischen Verteilung
(4 Personen)



= verändert innerhalb der symmetrischen Verteilung
(4 Personen)

Diagramm VIII: Alpha-Wellen vor Placebogabe

Personen

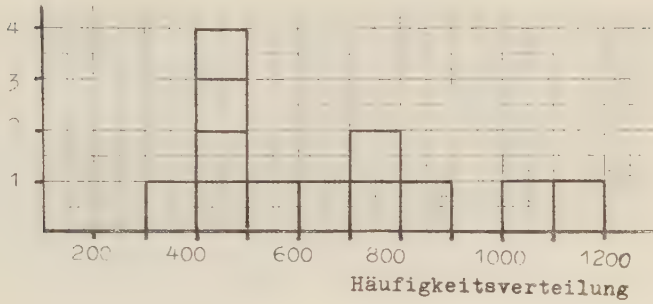


Diagramm IX: Alpha-Wellen nach Placebogabe

Personen

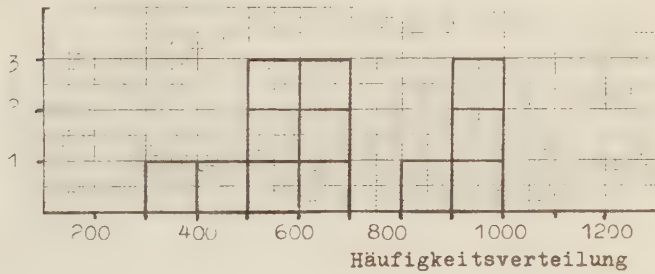


Diagramm X: Theta-Wellen vor Placebogabe

Personen

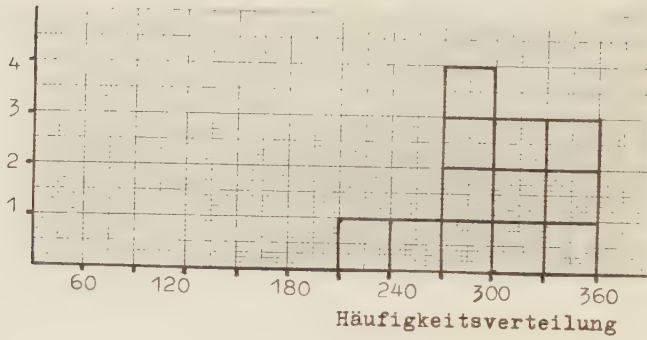


Diagramm XI: Theta-Wellen nach Placebogabe

Personen

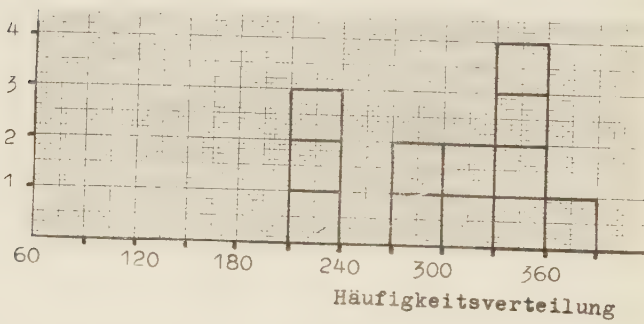


Diagramm XII: Delta-Wellen vor Placebogabe

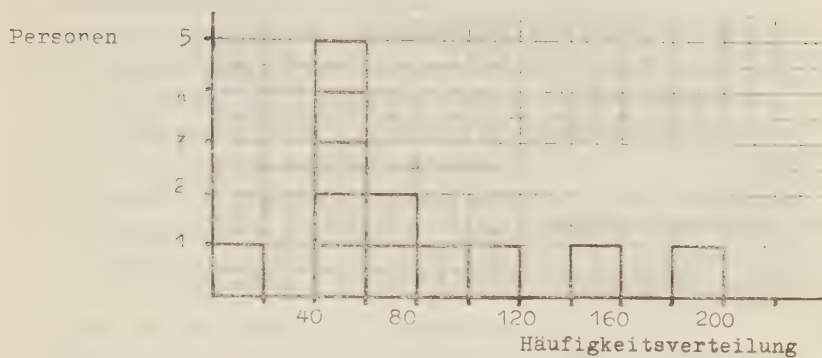
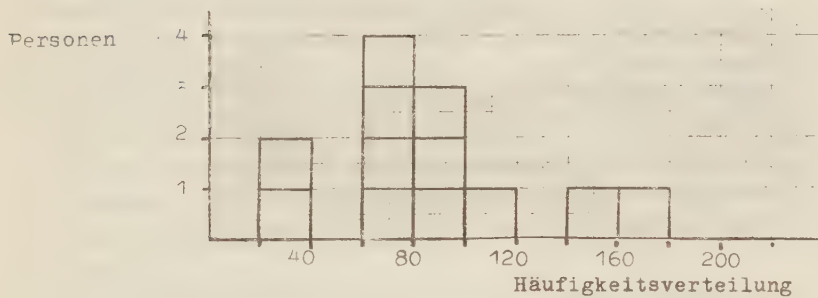


Diagramm XIII: Delta-Wellen nach Placebogabe



Beobachtungen aus den Diagrammen II - XIII:

Die etwa gleichmäßige α -Wellenzunahme in der Wirkstoffgruppe, die gering ausgeprägte Konzentration auf etwas höhere α -Summenwerte in der Placebogruppe, die unwesentlichen Veränderungen der β -Wellen beider Gruppen, die starke Konzentration der δ -Wellen in der Wirkstoffgruppe um einen Mittelwert und dieselbe Tendenz in verminderter Ausprägung bei den δ -Wellen der Placebogruppe können jeweils als Änderungen nach Wirkstoff- bzw. Placebothherapie aus den Diagrammen ersehen werden.

Auffällig ist die Veränderung im δ -Bereich der Wirkstoffgruppe (siehe Diagramme VI und VII), die sich in einer Minderung der Streuung nach Gabe von Wallerox^R ausdrückt. Dabei haben sich rein optisch 6 Häuschen im Koordinatensystem bezüglich ihrer Zuordnung in einen bestimmten Wellensummenbereich verändert. Nach Vergleich mit den individuellen Summenwerten der δ -Wellen der Wirkstoffgruppe (siehe Tabelle VIII) ergibt sich, daß sich innerhalb einer willkürlich festgesetzten Wellensummenbreite von 30 die δ -Wellensummen von 6 Personen der Wirkstoffgruppe (Gesamtzahl: 14 Personen) nicht verändert haben, 4 Personen sich der späteren symmetrischen Verteilung zugeordnet haben und weitere 4 Personen sich bezüglich ihrer δ -Wellensummen innerhalb des Rahmens der symmetrischen Verteilung verändert haben. Diese Befunde sollen nachfolgend durch Beurteilung ihrer Signifikanz geprüft werden.

Die Veränderungen in den anderen Wellenbereichen drücken die bessere Anpassung an die Versuchssituation und die natürlichen Einflüsse aus der Umwelt aus, erweisen sich insoweit als nicht signifikant. Der pharmakodynamische Effekt ist nicht größer als die Gewöhnung oder die Suggestivfaktoren, die auf die Untersuchungspersonen einwirken, wenngleich er nicht ausgeschlossen werden kann.

bb) Diagramme XIV - XIX: Prüfung der Verteilung im Wahrscheinlichkeitspapier (7)

Beschriftung der Diagramme XIV - XIX:

Abszisse: Summenhäufigkeit Σ (%) der Merkmalsgrenzwerte im Alpha-, Theta- und Delta-Wellenbereich.

Ordinate: Zahl der Alpha-, Theta- und Delta-Wellen pro 20 Minuten Registrierzeit.

———— Wellenverteilung vor Gabe der Pharmaka

----- Wellenverteilung nach Gabe der Pharmaka

Diagramm XIV: Alpha-Wellenverteilung - Wirkstoffgruppe

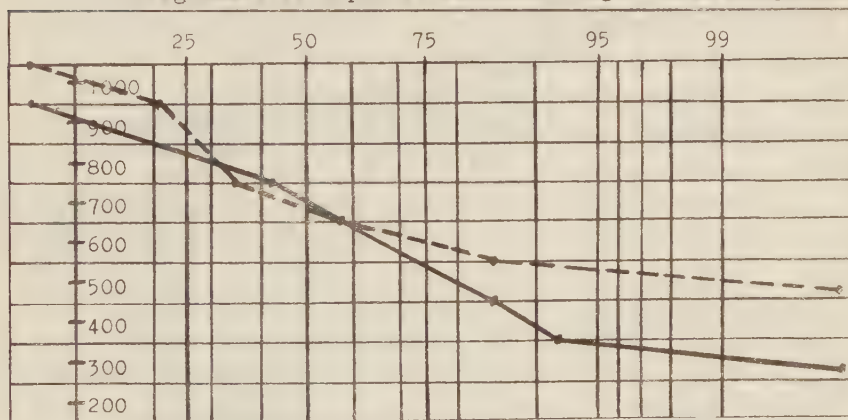


Diagramm XV: Theta-Wellenverteilung - Wirkstoffgruppe

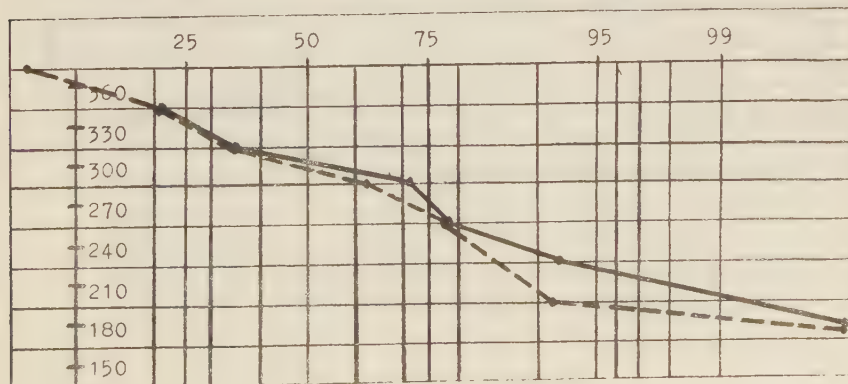


Diagramm XVI: Delta-Wellenverteilung - Wirkstoffgruppe

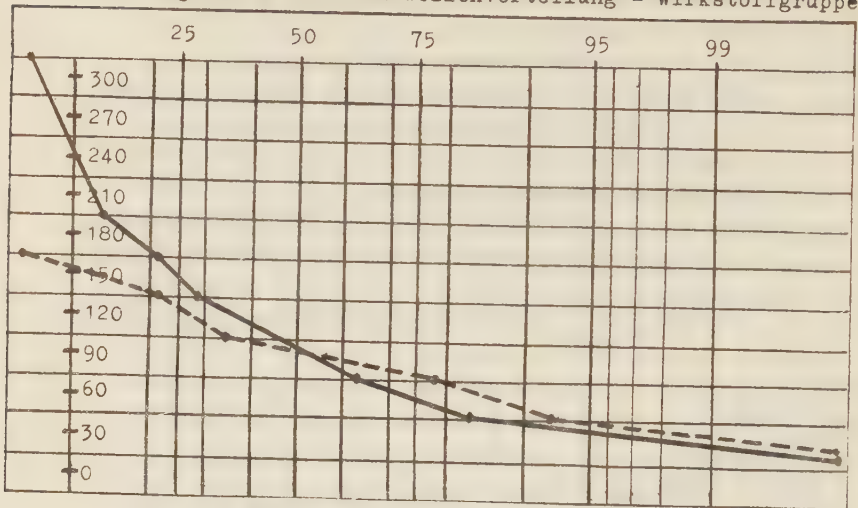


Diagramm XVII: Alpha-Wellenverteilung - Placebogruppe

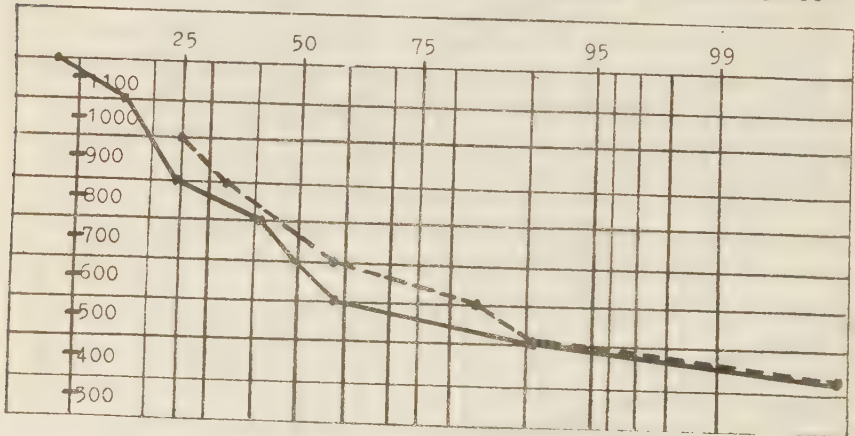


Diagramm XVIII: Theta-Wellenverteilung - Placebogruppe

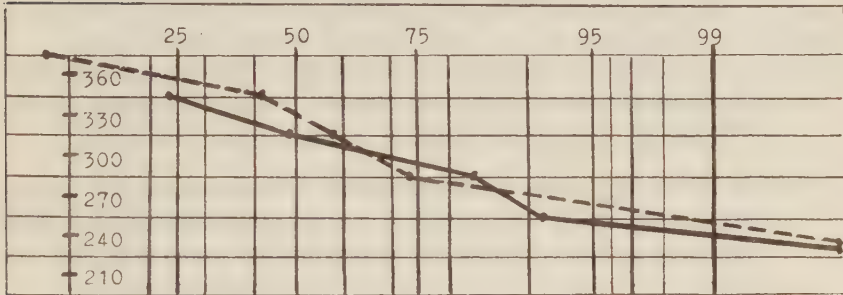
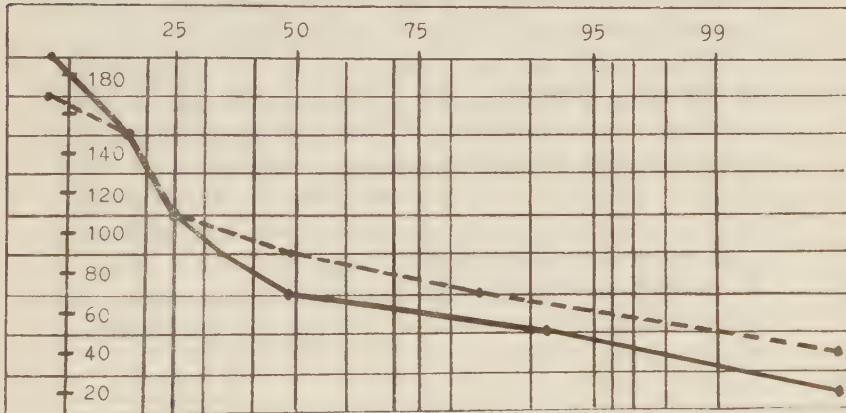


Diagramm XIX: Delta-Wellenverteilung - Placebogruppe



Nach Berechnung der Summenhäufigkeit $\sum(\%)$ der Merkmalsgrenzwerte und Eintragung in das Wahrscheinlichkeitsnetz ergibt sich eine dem Häuschenverfahren entsprechende, aber exakter zu beurteilende Verteilung der Wellensummen. Auch hier zeigen die δ -Wellensummen der Vertreter der Wirkstoffgruppe nach der Therapie eine fast völlig symmetrische Verteilung, resp. gerade Linie im Verteilungsnetz.

Diese Tendenz liegt zwar auch im α -Bereich der Placebogruppe vor, erstreckt sich aber auf die Werte vor und nach Placebogabe.

Die im α - und δ -Bereich der Wirkstoffgruppe vereinzelt zu beobachtenden Summendifferenzen sind als empirisch zu erwartende Streuung zu deuten.

In den nachfolgend durchgeführten Berechnungen (Wilcoxon-White-Test für 2 Stichproben und Wilcoxon-Paardifferenzentest) wird versucht, signifikante Differenzen der Wellensummen zwischen beiden Gruppen bzw. innerhalb beider Gruppen vor und nach Gabe der Pharmaka zu erfassen. Statistische Berechnungen dieser Art sind in ihrer Aussagekraft unabhängig von der Verteilung des verwendeten Zahlenmaterials. Dagegen spricht der Befund einer asymmetrischen Verteilung der Wellensummenendwerte, wie er im Haaschenverfahren und im Verteilungsnetz in einigen Wellenbereichen gefunden wurde, nicht für die weitere statistische Auswertung der Daten durch Mittelwertsberechnung, Varianzanalyse und Standardabweichung, d.h. die Ergebnisse solcher Berechnungen können nicht als absolut richtig aufgefaßt werden. Biometrische Berechnungen der genannten Art wurden dennoch durchgeführt, da sich in einigen Wellenbereichen (besonders im δ -Bereich der Wirkstoffgruppe nach der Therapie) eine fast vollständig symmetrische Verteilung der Wellensummen ergab.

b) Wilcoxon-White-Test für 2 Stichproben. (1, 10)

Dabei ergeben sich hinsichtlich der Gruppenunterschiede keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Rangsummen, d.h. die Stichprobe α_{WV} unterscheidet sich nicht von der Stichprobe δ_{WV} . Desgleichen gilt für die Delta- und Theta-Wellenbereiche bei beiden Ableitungen. (Deutung: α_{WV} = Alpha-Bereich vor Wirkstoffgabe; δ_{WV} = Alpha-Bereich vor Placebogabe). Dennoch ist die 0-Hypothese zu akzeptieren, die Alternativhypothese zu verwerfen.

c) Wilcoxon-Paardifferenzentest. (1, 10)

Hier werden jeweils die einzelnen Wellensummenwerte innerhalb einer Gruppe betrachtet, so z.B. Vergleich von dW_v mit dW_n oder dP_v mit dP_n . Dabei liegt die negative Rangsumme innerhalb der tabellierten Signifikanzschränken. Auch hier gilt die O-Hypothese, bezogen auf sämtliche Paare.

d) Tabelle X und XI: Mittelwerte der Gesamtzahl von Wellen und deren Differenzen mit Angabe ihrer Änderungstendenz im Alpha-, Theta- und Delta-Bereich bei beiden Gruppen.

Mv = Mittelwert vor Gabe der Pharmaka

Mn = Mittelwert nach Gabe der Pharmaka

	Wirkstoffgruppe			Placebogruppe		
	α	θ	δ	α	θ	δ
Mv	604	284	97	645	301	76
Mn	664	281	86	676	302	88

+ = Zunahme der Wellen

- = Abnahme der Wellen

	Diff. M α	Diff. M θ	Diff. M δ
Wirkstoff	+60	-3	-11
Placebo	+31	+1	+12

Unter dem erneuten Hinweis auf das besondere Zählverfahren der Analysatoraufzeichnungen ergeben sich aus diesen Mittelwertsdaten folgende Beobachtungen:

Die Gesamtzahl der gemittelten Wellen zeigt innerhalb der beiden Untersuchungsgruppen in den drei berücksichtigten Bereichen vor und nach der Therapie unterschiedliche Ausgangs- und Endwerte.

Die Differenz der Mittelwerte innerhalb beider Gruppen ist individuell recht verschieden, insbesondere im Alpha- und Delta-Bereich (Alpha: $+60_w$ gegenüber $+31_p$; Delta: -11_w gegenüber $+12_p$); im Theta-Bereich zeigt sich kein starker Unterschied (-3_w gegenüber $+1_p$).

Daraus ergibt sich, daß bei der Betrachtung der Differenzen zwischen beiden Gruppen nach der Mittelwertberechnung die Theta-Wellen weniger (Differenz = 4), jedoch die Alpha- und Delta-Wellen in dieser Versuchsserie schon eher zur Diagnostik der automatischen analytischen Elektroencephalogramme herangezogen werden können, denn sie differieren beide um größere Zahlenwerte (Alpha um 29, Delta um 23), wobei wiederum die Differenz im Delta-Bereich wegen der niedrigen Wellensummenzahlen besonders bedeutsam ist. Diese zuletzt getroffene Beobachtung berücksichtigt nicht Abnahme oder Zunahme der Komponenten innerhalb einer Gruppe, sondern richtet sich nach der Verteilung der gruppenvergleichenden Mittelwertdifferenzierung der Gesamtzahl von Wellen in den drei Bereichen.

Aus Tabelle X (Mittelwertberechnung) lassen sich Charakteristika der Häufigkeitsverteilung der Wellensummen auf die drei der betrachteten Wellenbereiche entnehmen. Bei unseren Versuchsreihen, bezogen auf die Personen beider Gruppen, lag Mittel auf 647 α -Wellen 292 β -Wellen und 86 δ -Wellen, d. h. das Verhältnis $\alpha : \beta : \delta$ lautet 7,5 : 3,4 : 1. Trotzdem diese Verteilung von technischen Dingen beeinflusst ist, da der Analysator nur von Wellen einer bestimmten Mindestamplitude angestoßen wird, sich demnach bei größerer Empfindlichkeit des Analysators gegenüber der Amplitudenhöhe andere Verteilungszahlen ergeben würden und zudem bei unserem symmetrisch verteilten Zahlenmaterial aus Mittelwertberechnungen nur bedingt Schlüsse zu ziehen sind, zeigt diese Häufigkeitsverteilung der Wellenbereiche in der rechten Temporalregion bei Menschen im hohen Lebensalter ein in etwa gleiches oder etwas anderes Resultat, wobei der δ -Bereich innerhalb dieser Verteilung ein leichtes, zahlenmäßig relatives Übergewicht hat.

- e) Nach Berechnung der Streuungsverhältnisse, Bestimmung des Wertes F und des Wertes P wird die Signifikanz über die Verteilung der Wellensummen der drei Bereiche in beiden Gruppen vor und nach der Therapie beurteilt (1, 7).

Berechnung der Varianzen nach Formel: $s^2 = \frac{\sum x^2}{n - 1}$

Bestimmung des Wertes F nach Formel: $F = \frac{\text{größere Varianz}}{\text{kleinere Varianz}}$

Tabelle XII: Bestimmung von Wert P aus dem Wert F und Beurteilung der Signifikanz.

$d_v, \bar{d}_v, \delta_v$ = Wellensummen vor der Therapie
 $d_n, \bar{d}_n, \delta_n$ = Wellensummen nach der Therapie

	Gruppen- vergleich	F			Signifikanz	
		erhalten	P 0,05	P 0,01	positiv	negativ
Wirkstoff- gruppe	d_v/d_n	1,0264	2,58	3,91		++
	$\bar{d}_v/\bar{d}_n$	1,4075	2,58	3,91		++
	δ_v/δ_n	4,4407	2,58	3,91	++	
Placebo- gruppe	d_v/d_n	1,4141	2,82	4,46		++
	$\bar{d}_v/\bar{d}_n$	2,2846	2,82	4,46		++
	δ_v/δ_n	1,4406	2,82	4,46		++

Wie sich bereits beim Hauschenverfahren, im Wahrscheinlichkeitsnetz und bei der Mittelwertsberechnung zeigte, kommt den δ -Wellen besondere Bedeutung bei der Beantwortung der Frage zu, ob sich aus den Veränderungen der Wellensummen Signifikanzen erkennen lassen.

Bei der nun vorgenommenen objektiven Signifikanzbeurteilung der Varianzen ergibt sich aus der Bestimmung des Wertes P bei 6 vorgenommenen Wellensummenvergleichen im δ -Bereich der Wirkstoffgruppe ein stark positives Ergebnis ($P < 0,01 = ++$). Dies bedeutet, daß die Gesamtzahl von δ -Wellen der rechten Temporalregion nach 20 Minuten langer Ableitung bei den einzelnen Personen der Wirkstoffgruppe nach der Therapie mit Wallerox^R signifikant weniger streut als vorher, d.h. daß bei den Personen der Wirkstoffgruppe der pharmakodynamische Effekt von Wallerox^R in einer stärkeren Gruppierung der summierten δ -Wellen um den errechneten Mittelwert liegt. Welche Veränderungen innerhalb des δ -Bereiches der Personen der Wirkstoffgruppe zu dieser Verteilung geführt haben und wieviele δ -Wellensummen resp. Personen sich nach Gabe von Medikament geändert haben, wurde bereits bei der Besprechung der optischen Befunde im Häuschenverfahren beschrieben. Dieser Befund im δ -Bereich der Wirkstoffgruppe soll im folgenden Punkt durch Bestimmung der Standardabweichungen bestätigt werden.

f) Tabelle XIII: Standardabweichung g der einzelnen Wellensummen vom Mittelwert.

$$\text{Standardabweichung } g = \sqrt{\text{Varianz}}$$

g_v = Standardabweichung vor Gabe von Pharmaka

g_n = Standardabweichung nach Gabe von Pharmaka

	Wirkstoffgruppe			Placebogruppe		
	d	δ	δ	d	δ	δ
g_v	196,72	51,88	84,63	253,58	32,78	50,24
g_n	199,30	61,55	40,16	213,23	49,55	41,85

Die Standardabweichung der δ -Wellen der Wirkstoffgruppe, d.h. die mittlere Streuung der δ -Summenwerte vom Mittelwert ist nach Gabe des Medikamentes um über 50 % geringer als zuvor (40,16 gegenüber 84,63). Dies ist in dem Ausmaß in keinem anderen Wellenbereich beider Gruppen feststellbar und bekräftigt noch einmal die Bedeutung der δ -Wellenänderungen in der Wirkstoffgruppe nach der Therapie mit Wallerox^R.

V. STÖRQUELLEN UND BEOBSACHTUNGEN

In den einzelnen im Kapitel METHODE beschriebenen Arbeitsgängen stecken bis zum Erhalt auswertbarer Daten zahlreiche Fehlermöglichkeiten. Selbst in der Auswertung der summierten Wellenangaben können Rechenfehler sein. Diese möglichen Fehlerquellen sollen hier in Kürze erwähnt werden, ohne daß aus ihnen im einzelnen oder insgesamt der Umfang der verfälschenden Wirkung auf das Gesamtergebnis zu objektivieren wäre. Weiterhin werden in diesem Zusammenhang einige zusätzliche Beobachtungen über Kurvenverläufe einzelner Personen gemacht.

1. Störquellen, die von den Untersuchungspersonen selbst stammen:

a) Überlagerung des EEG durch elektrische und mechanische Artefakte.

Diese Störungen können selbst bei visueller Auswertung zu Verwechslungen führen; bei einer automatischen Analyse werden sie auf Grund der Wellensummierung ganz der Diagnostik entzogen. Zu diesen Störfaktoren zählen das Myogramm bei angstlich gespannten Leuten und denjenigen, die über längere Zeit unbeweglich eine bestimmte Körperstellung einnehmen müssen; beides Faktoren, die bei unserem Personenmaterial und auf Grund der langen Ableitungszeit gegeben waren. Ebenso kommen bei alten Leuten häufiger ein Tremor des Kopfes und der Hände vor. Auch sind die durch 20 Minuten langes Liegen bedingten Ganzkörper- und Kopfbewegungen, sowie Atembewegung, arterielle Pulsationen, das EKG, isolierte oder rhythmische Bulbusbewegungen, Augenaufschlag, sowie Lidschluß als Artefakte und somit Störquellen zu betrachten.

Es wurde zwar darauf geachtet, diese zu vermindern, - durch suggestiven Einfluß auf die Untersuchungspersonen, durch kurze Unterbrechungen der Ableitungen, durch Löschen der entsprechenden Stellen auf Magnetband oder durch spätere Eliminierung im EEG-Papier - sie können jedoch erfahrungsgemäß nie völlig ausgemerzt werden.

- b) Die individuell ausgeprägte, gewöhnungsbedingt oder suggestiv beeinflusste Anpassung an die Versuchssituation unter den Versuchspersonen.

Jedermann reagiert bei derartigen medizinisch-technischen Untersuchungen innerhalb einer breiten Skala von Verhaltensreaktionen in unterschiedlicher Ausprägung. Gerade bei unserem Personenmaterial zeigten sich besonders vor und während der ersten Ableitungen Verhaltensreaktionen auf Grund dieser psychischen und physischen Belastung. Diese äußerten sich im Stellen von Fragen über Art, Dauer und Gefährlichkeit solcher Untersuchungen sowie in allgemeiner geistiger und körperlicher Unruhe. Der Versuch, diese Menschen zu beruhigen, konnte naturgemäß nur in einem individuell unterschiedlichen Ausmaß erfolgreich sein. Jedoch war die Anpassung der Personen an die Untersuchungssituation auf beide Gruppen etwa gleichmäßig verteilt, wie dies bereits mehrmals im Kapitel BERECHNUNGEN UND RESULTATE festgestellt wurde, sodaß sich bei gruppenvergleichenden Beobachtungen daraus kaum eine größere Fehlermöglichkeit ergeben dürfte.

Bei der Betrachtung der individuellen Wellenverläufe während der 20 Minuten dauernden Ableitungen zeigte sich im β -Bereich zuweilen ein stark unterschiedlicher Kurvenverlauf.
Diagramm XX: ME. Al. ♀, Wellenverlauf vor Wirkstoffgabe

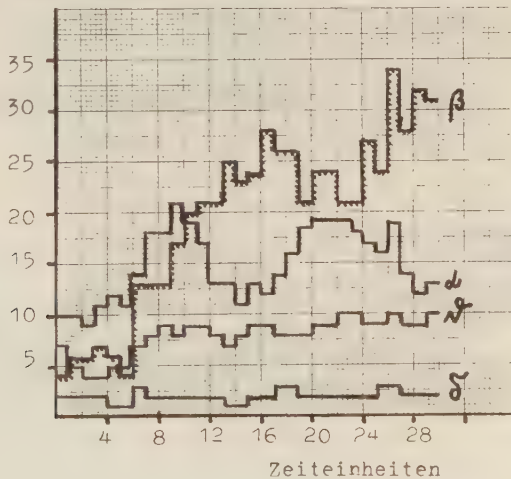
Dimensionen der Diagramme **XX** - **XXV**:

Abszisse: 1 Zeiteinheit = 40 Sekunden

30 Zeiteinheiten = 20 Minuten

Ordinate: Die aus den Analysatorangaben in Zehnerpotenzen und 40-Sekunden-Epochen ausgezählten Wellensummen und deren Verlauf.

Wellensummen
und Verlauf



Die stark zunehmende Häufigkeit der β -Wellen könnte als Artefakt (z.B. Myogramm) oder als der elektroencephalographische Ausdruck einer zunehmenden psychischen Spannung gedeutet werden. Da die Elektroencephalogramme bei einem Teil der Patienten mit Filter (Filterstärke = 15), teilweise auch ohne Filter abgeleitet wurden und durch die Filterschreibung die β -Wellen (Frequenzen über 15Hz) zum Teil absorbiert werden, wurde auch im Zusammenhang mit der Störanfälligkeit der β -Wellen (siehe Diagramm XX) darauf verzichtet, diesen Wellenbereich in die Auswertung mit einzubeziehen.

Auch die Wellensummen der anderen Bereiche zeigten während der 20 Minuten dauernden Ableitung individuelle Schwankungen, blieben aber im Bereich einer gedachten Mittelwertlinie.

Diagramm XXI: WA. Gr. ♀, Wellenverlauf vor Wirkstoffgabe

Wellensummen
und Verlauf

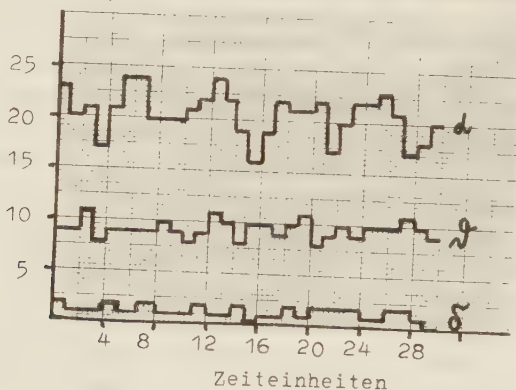


Diagramm XXII: WA. Gr. ♀, Wellenverlauf nach Wirkstoffgabe

Wellensummen
und Verlauf

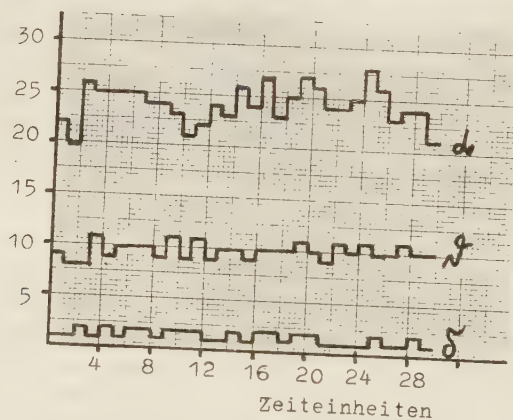


Diagramm XXIII: BÖ. Ma. ♀ , Wellenverlauf vor Placebogabe

Wellensummen
und Verlauf

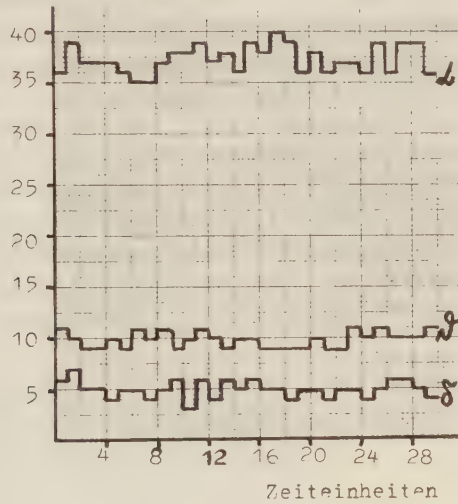
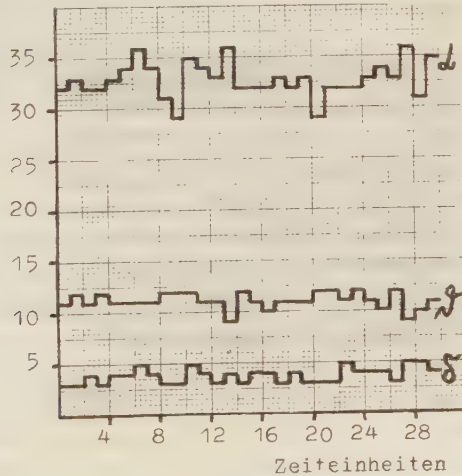
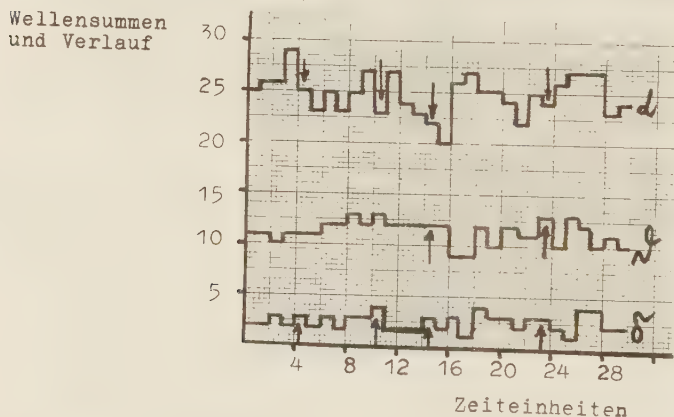


Diagramm XXIV: BÖ. Ma. ♀ , Wellenverlauf nach Placebogabe

Wellensummen
und Verlauf



- c) Tageszeitlich bedingte biologische Rhythmen haben ohne Zweifel einen Einfluß auf die automatisch analysierten Elektroencephalogramme, insbesondere da hier die Reihenfolge der Untersuchungspersonen innerhalb der pro Tag festgelegten Ableitungszeiten willkürlich erfolgte.
- d) Bedingt durch 20 Minuten langes Liegen zeigten sich bei einem Teil der Untersuchungspersonen im Verlauf der Ableitungen Kurven mit Zeichen von Schläfrigkeits- bzw. Schlafphasen. Ein Beispiel dieser Schwankungen der Aufmerksamkeitslage zeigt das folgende Diagramm.
- Diagramm XXV: FE. Fr. ♀, Wellenverlauf vor Placebogabe



Die Pfeile im Diagramm XXV deuten auf die Schläfrigkeits- bzw. Schlafphasen während der Ableitung hin. Über die Verteilung von Aufmerksamkeits- und Schlafkurven auf die beiden Untersuchungsgruppen wurde bereits im Kapitel BERECHNUNGEN UND RESULTATE berichtet.

2. Stichpunktartige Aufzählung möglicher Fehlerquellen bei der Abnahme der Elektroencephalogramme.
 - a) Verschiebung von Elektrodenabständen gegeneinander.
 - b) Unterschiedliche Lokalisation der Elektroden auf der Schädelkalotte.
 - c) Temperatur-, feuchtigkeits- und fettigkeitsbedingte Leitfähigkeitsunterschiede der Elektroden.
 - d) Räumlichkeitsunterschiede. Die Ableitungen wurden in zwei verschiedenen Räumen vorgenommen, da die Untersuchungspersonen in zwei voneinander entfernt liegenden Altenwohnheimen lebten. Die Zuordnung der einzelnen Individuen in eine der beiden Behandlungsgruppen erfolgte jedoch willkürlich.
 - e) Helligkeitsunterschiede, bedingt durch die unterschiedlichen Räumlichkeiten und die willkürliche Reihenfolge innerhalb der pro Tag festgelegten Ableitungszeiten.
 - f) Unterschiedliche Geräuschkulissen.
3. Mögliche Fehlerquellen der Überspiel- und Analysatortechnik.
 - a) Bei Überspielung der EEG-Ableitungen auf Band und von hier auf den Analysator ergeben sich kaum Fehlermöglichkeiten.
 - b) Nachteile der Analysatortechnik:

Der Analysator registriert jede elektroencephalographische Tätigkeit ab einer bestimmten Amplitudenhöhe der Wellen. Er unterscheidet zwar einzelne Frequenzbereiche, analysiert und trennt die Kurven nach der Häufigkeitsverteilung in die einzelnen Wellenbereiche auf, jedoch läßt sich Amplitudenhöhe und Morphologie der Wellen mit diesem speziellen Analysatorsystem kaum erfassen. Darüber hinaus könnten nach der Therapie mit Wallerox^R bestimmte elektroencephalographische Muster in zeitlicher Folge auftreten, sich charakteristisch verändern oder nicht mehr sichtbar sein. Auch ist zu beachten, daß sich der Funktionszustand des Gehirns auf Grund wechselnder Aufmerksamkeitslage durch zahlreiche Afferenzen im Laufe einer 20 Minuten dauernden Ableitung ändert und damit auch die Rhythmen, Komplexe und elementaren Wellenformen der EEG-Kurven (2). Auch wird durch das Auftreten von Artefakten

die Häufigkeitsverteilung der Wellen verschoben; so werden z.B. langsamere Wellenbereiche durch eine rasche β -Tätigkeit geblockt. Alle diese morphologischen Besonderheiten der Kurven werden vom Analysator nur nach dem Prinzip der Frequenzanalyse wiedergegeben und bleiben bei der hier angewandten Methode der Summierung der einzelnen Wellenbereiche unentdeckt.

4. Fehlerquellen durch die Mittelwertberechnungen.
 - a) Durch die asymmetrische Verteilung der Wellensummen der Vertreter beider Gruppen sind die Ergebnisse der Mittelwertberechnungen nur mit Vorbehalt zu deuten.
 - b) Mittelwertberechnungen sind umso sinnvoller, je größer die Zahl der Meßdaten resp. der Personen ist. Die relativ geringe Zahl an Personen bei unseren Untersuchungen läßt eine Mittelwertberechnung nur mit Einschränkung zu.
5. Rechenfehler bei der Weiterverarbeitung und Auswertung der Analysatorangaben.

VI. SUFFIZIENZ DER METHODE - DISKUSSION

Ein Urteil über die Tauglichkeit der Methode bei diesem Material an Personen, Geräten und Pharmaka soll hier unter kritischer Betrachtung der Ergebnisse, der Fehlerquellen, der Genauigkeit gegenüber visueller Auswertung des EEG und der bis zum Vorliegen brauchbarer Daten verwandten Zeit gefällt werden.

1. Die vergleichenden Gegenüberstellungen der biometrisch verarbeiteten automatischen Kurvenanalysen der Elektroencephalogramme von Menschen im hohen Lebensalter ergaben für den δ -Bereich der mit Wirkstoff behandelten Personengruppe eine statistische Signifikanz. Die weiteren Befunde lagen innerhalb einer empirisch zu erwartenden Streubreite und wurden als unspezifisch gedeutet.
2. Die Aufzählung möglicher Fehlerquellen erwies sich als umfangreich. Inwieweit sie insgesamt oder im einzelnen die Gesamtzahl der Wellen bzw. die Ergebnisse beeinflussen, ist schwer zu beantworten. Eine Verringerung derselben ist, wenn überhaupt, nur in

wenigen Punkten möglich. So könnten die geeigneteren Wahl der Personen, kürzere und periodisch gleiche Ableitungszeiten, gleiche Aufnahmebedingungen im Helligkeits-, Feuchtigkeits-, Geräusch- und Temperaturbereich, bei Frauen zyklusentsprechende Aufnahmen - diese Voraussetzung war bei diesem Personenmaterial an Frauen, die durchwegs im Senium standen, voll erfüllt -, die weniger durch Fehler belastete Auswertung mittels Rechenmaschine und die Wahl einer anderen EEG-Ableitung eine Reduzierung der Fehlerquellen bewirken.

3. Bei einem Vergleich der visuellen (8) und maschinellen Auswertung muß zunächst einschränkend gesagt werden, daß in der vorliegenden Arbeit nur die rechte Temporalregion berücksichtigt wurde, während die diktierten EEG-Befunde alle Ableitungen erfassen. Zudem sind in die bei der visuellen Auswertung getroffenen Bezeichnung "Veränderungen (Verschlechterung bzw. Besserung des EEG)" alle individuellen, im Verlauf der Ableitungen sich ergebenden Schwankungen mit einbezogen, die bei der Auswertung der automatischen Analyse des EEG in der Summierung der Wellen verborgen sind.

Die bis dato vorliegenden Ergebnisse der visuellen Auswertung (8) sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Tabelle XIV:

	Personenzahl			Angaben in %		
	I	II	III	I	II	III
Wirkstoffgruppe	7	4	3	50	28,5	21,5
Placebogruppe	5	4	3	41,6	33,4	25,0
Gesamt	12	8	6	46	30	24

I = keine Veränderungen	
II = Verschlechterung	} Veränderungen des EEG nach Gabe der entsprechenden Pharmaka
III = Besserung	

Aus der Tabelle XIV ergibt sich:

Der Prozentsatz der Veränderungen sowie der Verschlechterung und Besserung der Kurven im einzelnen liegt nach der Therapie in der Placebogruppe höher als in der Wirkstoffgruppe.

(58,4 % zu 50 %, sowie 33,4 % zu 28,5 % und 25 % zu 21,5 %)

Die Kurven der Personen der Wirkstoffgruppe bleiben somit prozentual unverändert als die der Placebogruppe (50 % gegenüber 41,6 %).

Insgesamt haben sich die Kurven aller Untersuchungspersonen nach der Therapie in 46 % nicht verändert, in 30 % zeigte sich eine Verschlechterung und in 24 % Besserung des Kurvenbildes.

Da bis dato nur dieses eine Diagramm als Ergebnis der visuellen Auswertung der EEG-Kurven vorlag, kann hier über weitere Befunde nichts ausgesagt werden (sie werden von Herrn Specht berichtet, 8). Aus den hier vorliegenden visuellen Befunden sind folgende Schlußfolgerungen zu ziehen: Die Methode der visuellen Analyse des EEG durch Vergleich von Wirkstoff mit Placebo liefert in dieser speziellen Versuchsreihe nur grob faßbare Unterschiede. Die pharmakodynamische Wirkung von Wallerox^R auf die Elektroencephalogramme von Personen im hohen Lebensalter ist zu gering, um bei gleichzeitiger visueller Auswertung aller EEG-Ableitungen erfaßt werden zu können, oder sie ist insgesamt uncharakteristisch, oder gleich Null und die Veränderungen resultieren aus einer physiologischen Streubreite, oder aus anderen Faktoren (unterschiedlich ausgeprägte Anpassung der Personen an die Versuchssituation, Artefakte).

4. Die Zeit für einen doppelten Arbeitsgang pro Person (entsprechend zwei Ableitungen von je 20 Minuten Dauer) setzte sich wie folgt zusammen:

EEG-Aufzeichnungen und gleichzeitige Überspielung auf Magnetband mit Vorbereitungszeit	- 50 Minuten
Überspielung auf Analysator	- 45 Minuten
Auszählung und Summierung der Wellen	- 40 Minuten
Auswertung der Ergebnisse bis zum Erhalt beurteilbarer Daten	- 50 Minuten
Summe	<u>185 Minuten</u>

Um zu bewertbaren Daten zu kommen, war bei den soeben aufgezählten Arbeitsgängen eine Zeit von 3 Stunden 5 Minuten notwendig. Die zeitlich getrennte Überspielung der EEG-Kurven auf Magnetband und von hier auf den Analysator erfolgte aus organisatorischen Gründen. Bei zeitlich parallel arbeitenden Geräten würde sich dieser Teil der verwendeten Gesamtarbeitszeit auf 2 Stunden 20 Minuten verkürzen.

Diskussion: Die Hauptfrage bei der Beurteilung der Ergebnisse unserer Untersuchungen liegt darin, ob die Veränderung im Delta-Bereich der Wirkstoffgruppe tatsächlich als alleinige pharmakodynamische Wirkung von Wallerox^R zu deuten ist, oder ob andere Faktoren zusätzlich oder allein als Ursache dieser Veränderung in Frage kommen. Mechanische und elektrische Artefakte dürften auf Grund der Mannigfaltigkeit ihres Einflusses auf die EEG-Wellen ausgeschlossen werden. Auch die bei der Abnahme der Elektroencephalogramme erwähnten möglichen Fehlerquellen oder Einflüsse des Analysators können aus demselben Grund als ursächliche Faktoren dieser Veränderung entfallen. Ferner werden die biometrischen Regeln durch die hier angewandte Mittelwertberechnung kaum verletzt, da als Ergebnis nur der Delta-Bereich der Wirkstoffgruppe nach der Therapie betrachtet wurde und diese Werte eine nahezu vollständig symmetrische Verteilung zeigten, was schließlich unserem signifikanten Ergebnis entspricht. Bleiben nur der einfache Rechenfehler und die unterschiedliche Anpassung der Untersuchungspersonen an die Versuchssituation. Unter Vernachlässigung

der ersten Möglichkeit könnte Letzteres als Ausdruck der pharmakodynamischen Wirkung des Gerotherapeutikums zu deuten sein. Schon bei der Bewertung der Gegenüberstellung bestimmter Kombinationen von Änderungen der Wellensummen (siehe Kapitel BERECHNUNGEN UND RESULTATE) wurde vermutet, daß sich unter Walleror^R entweder Anomalien im Delta-Bereich der rechten Temporalregion entwickeln bzw. besser sichtbar werden oder Walleror^R das Eintreten besserer Schläfrigkeitsstadien begünstigt.

Die Veränderungen im Delta-Bereich der rechten Temporalregion werden somit als Ausdruck der Wirkung von Walleror^R auf die Elektroencephalogramme von Menschen im hohen Lebensalter aufgefaßt und in der eben erwähnten Weise gedeutet.

Unser signifikantes Ergebnis im Delta-Bereich beurteilt eine Gruppentendenz. Bei Einzelbetrachtungen konnten keine oder nur unspezifische Resultate erzielt werden. Insbesondere ergaben so spezifische Tests wie der Wilcoxon-White-Test für 2 Stichproben und der Wilcoxon-Paardifferenzentest keine Signifikanzen. Als unspezifische Ergebnisse wären zu erwähnen, daß die Variabilität der Gesamtzahl von Wellen in der Wirkstoffgruppe größer war und daß die Häufigkeitsverteilung der Wellensummen auf die drei berücksichtigten Wellenbereiche bei beiden Gruppen zusammen im Mittel ein Verhältnis von $\alpha : \beta : \delta$ wie 7,5 : 3,4 : 1 ergab.

Eine Antwort auf die Frage, welche Faktoren des Versuchsaufbaues geändert werden müssen, um die beobachteten Gruppenveränderungen im Delta-Bereich nach der Verabreichung des Medikamentes auch bei statistischer Betrachtung der Wellensummen einzelner Personen deutlich zu machen, könnte nur aus den Ergebnissen vergleichender Untersuchungen gegeben werden. Untersuchungen über Amplitudenanalyse (4, 5) und über einen Vergleich von Amplituden- und Frequenzanalyse (3) zeigen die Verwertbarkeit beider Methoden, aber auch ihre verschiedenen begrenzten Aussagemöglichkeiten. Gegen die Wahl jüngerer Untersuchungspersonen (z.B. Studenten) ist anzuführen, daß gerade alte Menschen auf Geriatrika ansprechen dürften. Allerdings sind alte Menschen erfahrungsgemäß auf Grund ihrer psychischen Einstellung und physischen Konstitution für derartige Untersuchungen wieder weniger geeignet.

Bei der Bewertung der Suffizienz für die praktische Anwendbarkeit ist zunächst festzustellen, daß diese Methode bis zum Erhalt bewertbarer Ergebnisse unvollständig ist, da es nach der automatischen Analyse des EEG durch das Gerät noch weiterer Arbeitsgänge bedarf. Der Zeitaufwand von 3 Stunden 5 Minuten bzw. 2 Stunden 20 Minuten für zwei Arbeitsgänge pro Person wäre für die praktische und routinemäßige Anwendung dieser Methode selbst an großen Kliniken zu erheblich. Dieser Zeitaufwand ließe sich durch folgende Maßnahmen verkürzen:

- a) Zeitlich parallel laufende Geräte (EEG-Aufnahme, Magnetband, Analysator)
- b) Verkürzung der Ableitungszeit auf ca. 10 Minuten
- c) Einmalige Ableitung der EEG-Kurven
- d) Verwendung datenverarbeitender programmierter Rechenmaschinen für die Summierung und die Auswertung selbst

Dadurch könnten die Ergebnisse innerhalb von 15 - 20 Minuten vorliegen. Allerdings bestünde dabei die Gefahr, daß sich die EEG-Diagnostik von der visuellen Bewertung der Morphologie der Wellenbereiche auf eine reine Frequenzdiagnostik verlagert, was bestimmten Fragestellungen und Indikationen vorbehalten bleiben sollte. Dominierend in der EEG-Diagnostik ist und bleibt die Morphologie der Wellen innerhalb bestimmter Wellenbereiche; diese läßt sich nur bei visueller Auswertung der Kurven erfassen.

Die Indikation zur Anschaffung solcher intervallanalysierender und datenverarbeitender Geräte hängt ab vom Umfang ihrer Verwendbarkeit, ihrer Aussagekraft und ist last not least eine finanzielle Frage. Aus den Ergebnissen dieser Arbeit läßt sich der Kauf solcher Geräte nicht empfehlen, da sich bei der Betrachtung der Wellensummen einzelner Individuen keine Signifikanzen ergaben. Erst die Ergebnisse bisheriger (3, 6, 9) und folgender Arbeiten über die automatische Analyse des EEG und der Vergleich mit der bei weitem einfacheren Methode der visuellen Auswertung (8) können in dieser Frage weiterführen.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Zwei Gruppen von Untersuchungspersonen wurden drei Wochen lang behandelt. Eine davon (14 Personen) mit einem Wirkstoff (Wallerox^R), die andere (12 Personen) mit einem Placebo. Das Durchschnittsalter der Wirkstoffgruppe war 71 Jahre, das der Placebogruppe 74 Jahre. Alters- und Geschlechtsverteilung in beiden untersuchten Gruppen waren annähernd gleich. Die einzelnen Personen waren ohne behandlungsbedürftige psychiatrische und neurologische Krankheiten. Vor Beginn und nach der Behandlung wurden die Elektroencephalogramme abgeleitet, die der rechten Temporalregion automatisch analysiert und verglichen, dasselbe durch visuelle Betrachtung aller Ableitungen.

Die visuelle Auswertung der Kurven ergab, soweit bisher vorliegend und in dieser Arbeit beachtet, nur grob faßbare Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Einzelheiten werden von Herrn Specht berichtet, 8).

Die automatische Analyse der EEG-Kurven der rechten Temporalregion mit dem Intervallanalysator System Schwarzer ergab im Delta-Bereich der 20 Minuten dauernden Ableitungen einen signifikanten Unterschied bei der mit Wirkstoff behandelten Personengruppe. Nach dreiwöchiger Behandlung mit Wallerox^R wiesen die Delta-Wellensummen der Vertreter der Wirkstoffgruppe eine symmetrische Verteilung auf. Dieser Befund wurde dahingehend gedeutet, daß sich unter Wallerox^R bei Menschen im hohen Lebensalter entweder Anomalien im Delta-Bereich der rechten Temporalregion oder vermehrt Schläfrigkeitsstadien entwickeln bzw. besser sichtbar werden.

Andere Veränderungen nach der Therapie lagen im Bereich empirisch zu erwartender Schwankungen. Im einzelnen war es jedoch nicht möglich, aus den Veränderungen der Wellensummen zu erkennen, ob die Ableitung vor oder nach der Behandlung erfolgte oder von einem Individuum stammte, das mit Wirkstoff oder Placebo behandelt worden war.

VIII. LITERATUR

- 1) Documenta Geigy:
Wissenschaftliche Tabellen. Basel 1960, 6. Auflage
- 2) Fischgold, H., Dreyfus-Brisac, C.:
Das Elektroenzephalogramm.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968
- 3) Kugler, J., Lösel, G., Spiegel, L. u. A. Doenicke:
Bandspeicherung und automatische Analyse von
EEG-Kurven bei Schlaf und Narkose.
Elektromedizin, Sonderausgabe (1969)
- 4) Legewie, H., and W. Probst:
On-Line Analysis of EEG with a small Computer
(Period-Amplitude Analysis). Electroenceph. clin.
Neurophysiol. 27 (1969), 533 - 535
- 5) Legewie, H., O. Simonova and O. D. Creutzfeldt:
EEG-Changes during performance of various tasks
under open - and closed - eyed conditions. Electro-
enceph. clin. Neurophysiol. 27 (1969), 470 - 479
- 6) Lösel, L.:
Die automatische Analyse der elektroenzephalogra-
phischen Aktivität bei Schlaf und Narkose.
Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-
Universität München (1969)
- 7) Niederberger, W.:
Kleines Einmaleins der Biometrie für wissenschaft-
lich tätige Mediziner. Basel 1964
- 8) Specht, P.:
EEG-Befunde im hohen Lebensalter. Vergleiche
zwischen Placebo und einem Geriatrikum.
Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-
Universität München (in Vorbereitung)

9) Spiegl, L.:

Die Anwendung einer automatischen Frequenzanalyse
zur Schlaftiefenbestimmung bei Schlaf und Narkose.
Inaugural-Dissertation, Ludwig-Maximilians-
Universität München (1970)

10) Weber, E.:

Grundriß der biologischen Statistik.
Fischer Verlag, Jena 1964, 5. Auflage

Mein Dank gebührt zuerst Herrn Professor Dr. Kugler, der mir diese Arbeit übertragen und mich in großzügiger Weise in allen Problemen beraten hat.

Zu Dank verpflichtet bin ich auch Herrn Dr. Seus für die Mithilfe bei der statistischen Erfassung der Daten.

Ebenso danke ich meinem Semesterkollegen, Herrn Dipl. Ing. Ludwig Spiegl, der mir bei Bedienung der Apparate geholfen hat.

Und schließlich danke ich den Versuchspersonen, die sich bereitwillig den Untersuchungen unterzogen haben.

LEBENS LAUF

Am 25. April 1945 wurde ich als Sohn des Rechtsanwaltes Dr. Walter Mauermann und seiner Ehefrau, Gerda Mauermann, geb. Sommerschuh, in Ottenburg/Bayern geboren. Nach vierjähriger Volksschulzeit in München verbrachte ich meine Oberschulzeit im Landerziehungsheim Stein/Traun, wo ich im Juni 1965 das Abitur ablegte. Nach einem Semester Studium der Naturwissenschaften an der Universität München bestand ich im Winter 1965/66 die Übertrittsprüfung in die medizinische Fakultät, im Sommer 1966 das Vorphysikum und im Frühjahr 1968 das Physikum.

